ITEM 201 : TRANSPLANTATION RÉNALE

Fiche réalisée en priorisant les informations de la fiche LiSA > néphrologie > urologie

Transplantation rénale = **hétérotopique** (implantation dans un autre site) : **organe le plus transplanté**
- En augmentation : **8000 transplantés/an**, pour 24 000 inscrits, dont seulement **15% à partir de donneur vivant** (45% aux USA), gain de 27% par rapport à il y a 10 ans
- **Pénurie** d'organe : 1 patient sur 4 pourra espérer être transplanté dans l'année, 350 personnes décèdent dans l'attente d'une greffe
- Résultat : améliore et prolonge la **durée de vie**, avec **92%** de survie du greffon à 1 an, **60%** à 10 ans et 75% des patients survivent à 10 ans

Aspect médico-légal

Principes = **loi de bioéthique** :
- **Consentement présumé** (inviolabilité du corps humain)
- **Anonymat du don**
- **Gratuité du don** (non-patrimonialité du corps humain)

Agence de Biomédecine

- Gère la liste nationale des malades en attente de greffe
- Coordonne le prélèvement d'organes, la répartition et l'attribution des organes prélevés
- Évalue l'activité médicale des équipes de transplantation
- Gère le registre national des refus de prélèvement
- Promotion de la recherche en transplantation et du don d'organe
- S'occupe aussi des embryons congelés et des cellules souches embryonnaires

Sur donneur décédé

- **Consentement présumé** (**loi Caillavet** de **1976**) : le prélèvement d'organes peut être envisagé dès lors que la personne n'a pas fait connaître de son vivant son refus de prélèvement (inscrit sur registre officiel)
- **Consentement de la famille** :
  . **Depuis 01/2017** : Tout mort encéphalique est **donneur par défaut** (après consultation du **RNR**)
  . **La famille peut témoigner de son refus de son vivant en signant un document officiel de refus**
  → Taux de refus en France = **32%**

Etat de mort encéphalique = source la plus importante d'organe

= Destruction définitive et irréversible de l'encéphale : **< 1%** des décès
- Clinique : - **Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée**
  - **Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral**
  - **Abolition de la ventilation spontanée** avec **épreuve d'hypercapnie**
- Paraclinique : - **2 EEG nuls et aréactifs** pendant 30 minutes à **4h** d'intervalle
  - **Angiographie** objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique

Donneur décédé après arrêt cardiaque (DDAC)

= Seuls les reins et le foie peuvent être prélevé (depuis 2005), on distingue :
- Les patients décédés d'un **ACR extrahospitalier** dit « **non contrôlé** »
- Les patients présentant un **ACR en réanimation** à la suite d'une décision d'arrêt des thérapeutiques actives (2014)

Preuve du décès obtenue par **ECG d'une durée de 5 min** sans complexes QRS ou avec des complexes agoniques < 5 par mn, un **procès-verbal** de décès est établi, permettant l'interrogation immédiate du **registre national de refus** (RNR) obligatoire avant de débuter toute procédure de prélèvement d'organes

Sur donneur vivant

= Personne majeur, apparenté au receveur, conjoint ou toute personne apportant la preuve d'une vie commune depuis ≥ 2 ans ou d'un lien affectif étroit et stable depuis ≥ 2 ans
- **Comité donneurs vivants** : autorise le prélèvement, s'assure de la liberté de décision du donneur
- **Président du Tribunal de Grande Instance** : vérifie le consentement libre et éclairé
- **Dons croisés d'organes** (limité à 2 couples donneurs-receveurs) en cas d'incompatibilité ABO/HLA
- Suivi annuel et protection sociale des donneurs vivants

Règles d'attribution

= Respecte le principe d'utilité/ efficacité et de justice/ Equité
Choix du patient receveur, inscrit sur liste nationale d'attente gérée par l'Agence de biomédecine
- Selon la **compatibilité sanguine ABO + HLA (**mais le **Rhésus n'est pas pris en compte**)

Priorité nationale

- **Super-urgence** : pronostic vital menacé à court terme (jamais en transplantation rénale)
- Difficulté de transplantation : patient **hyperimmunisé** ou avec difficulté d'accès à la greffe

Traitement immunosuppresseur

= Rejet d'un organe allogénique inéluctable en l'absence de traitement immunosuppresseur
- Objectifs : prévention du **rejet aigu** à la phase initiale (traitement d'**induction**) et au **long cours** (ttt d'**entretien**)
- Cible principalement l'**activation** (signal 1 et 2) et la **prolifération lymphocytaire T** (signal 3)
- Ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur
- Adapté au **dosage plasmatique**
- **Risque d'interaction médicamenteuse**, en particulier avec les inhibiteurs/inducteurs du **cytochrome** P450 3A4
- *Cf. tableau en fin de fiche* : **principales molécules** avec leur mécanisme d'action

Traitement d'induction

= Instauration d'une immunosuppression forte lors des 1ers jours de transplantation
- **Ac polyclonaux déplétant** si patient à haut risque immunologique
- **Ac monoclonal non déplétant** = **basiliximab** si patient à faible risque immunologique

Traitement d'entretien

= Prévention au long terme du rejet aigu, avec la plus faible iatrogénie possible
- Référence : **anticalcineurine** (tacrolimus ++) + **antiprolifératif** (mycophénolate ++) + **corticoïdes**
- Schéma alternatif :
  . **Protocole sans corticoïdes**
  . **Remplacement des anticalcineurine** (néphrotoxiques) par des **inhibiteurs de m-TOR** (sirolimus, évérolimus) ou **bétalacept**

Greffe rénale	**Bilan pré-greffe**	Obligatoire	- **Groupage sanguin, RAI** - **Typage HLA de classe I (HLA A et B)** et de **classe II (DR et DQ)** - **Recherche d'Ac anti-HLA** (tous les 3 mois pendant l'attente de greffe)
	Attente		= Concerne uniquement les receveurs en attente de rein d'un donneur décédé, selon un **score d'attribution** calculé par l'Agence de biomédecine - Variable selon : . Groupe sanguin : attribution plus rapide pour un patient A que pour un patient B ou O . Appariement HLA entre donneur et receveur . Présence ou non d'Ac anti-HLA et degré d'immunisation . Ancienneté d'inscription sur liste nationale d'attente . Durée de dialyse - **Suivi** 1 fois/an pendant l'attente : examen clinique complet, bilan biologique, dépistage de cancer
	Cas du donneur vivant		= Nombre insuffisant (15% en 2018), en augmentation - Meilleurs résultats à long terme (donneur idéal, absence d'ischémie froide…) : - Protection des futurs donneurs assurée par comité de donneur vivant et Tribunal judiciaire (anciennement tribunal de grande instance) - **Avantages :** - Lutte contre la pénurie de greffon, réduit l'attente du receveur - Possibilité de **greffe ABO incompatible**, désensibilisation du receveur portant un Ac anti-HLA dirigé contre un Ag HLA du donneur - **Meilleure survie du greffon 76%** de survie du greffon à 10 ans (VS 60**%** des greffons décédé) - Permet une transplantation **préemptive** avant la dialyse
	Test cross-match		= Systématique juste avant la transplantation : **identification d'Ac cytotoxiques** dans le sérum du receveur, dirigés contre les Ag du donneur - Méthode : incubation des **lymphocytes du donneur** (prélèvement de ganglion) en présence de complément, avec le **sérum du receveur** - En cas de **lyse cellulaire** = cross-match positif : **contre-indique la transplantation rénale** . Acteurs de la réaction allo immune : - **Chez le donneur :** le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) - **Chez le receveur :** . **Les lymphocytes T** (rôle dans le rejet cellulaire : ciblent l'épithélium tubulaire) . **Les lymphocytes B** (rôle dans le rejet humoral : ciblent l'endothélium capillaire per tubulaire et glomérulaire)
Complications	**Immuno-logiques**		- **Rejet hyperaigu humoral** : . Lié aux Ac anti-HLA **préformés** avant la greffe (précédente transplantation transfusions, grossesses), dirigés contre l'endothélium vasculaire du greffon . → Thrombose du greffon qui doit alors être retiré (transplantectomie) . Dans les minutes suivant la greffe . Conséquence = dysfonctionnement et perte du greffon . Ttts (**souvent inefficaces**) corticostéroïdes à fortes doses, échanges plasmatiques, immunoglobulines IV, rituximab → transplantectomie souvent nécessaire - **Rejet aigu cellulaire** : . Lié à l'infiltration du greffon par des lymphocytes cytotoxiques, souvent par inobservance du traitement immunosuppresseur . → Dysfonctionnement du greffon . Ttt = corticostéroïdes à fortes doses . Bon pronostic, lésions souvent réversibles - **Rejet aigu humoral :** . Lié aux Ac anti-HLA, dirigés contre l'endothélium du greffon → biopsie : nécrose, dépôt de complément . Diagnostic : biopsie + présence d'Ac anti-HLA du donneur . Ttt : échanges plasmatiques, immunoglobulines polyvalentes ± rituximab . Mauvais pronostic, réversibilité incomplète, lésions chroniques - **Rejet chronique** en lien avec la dysfonction chronique d'allogreffe . Médiation cellulaire ou humorale (si Ac anti-HLA du donneur) → altération progressive du greffon **NB** : le **retard de prise de fonction du greffon** est un évènement relativement fréquent après une transplantation rénale et **n'est pas forcément synonyme d'un échec ou d'un rejet** : il est parfois nécessaire d'attendre plusieurs jours voire semaines avant la prise d'activité du greffon
	Chirurgicales		- Thrombose vasculaire (artérielle ++), sténose ou plicature - Complications hémorragiques - Non-fonction primaire du greffon - Hématome ou lymphocèle compressif - Fistule urinaire pouvant provoquer un urinome (lui-même pouvant être compressif ou s'infecter)
	Infectieuses		- Germes opportunistes ou d'origine nosocomiale : . Bactéries : BK, germes intracellulaires, pneumocoques etc. . Virales : ebv ++, CMV, HSV etc. . Parasitaires : toxoplasmose, pneumocystose etc.

Complications	**Cutanées**	**Tumorales :** - **Carcinomes cutanés** : les + fréquents, 90% des tumeurs survenant chez les transplantés . Carcinome épidermoïdes (RR x 65-250) ++ et basocellulaires . Physiopath : immunosuppression thérapeutique, effet procarcinogène de certains immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, anticalcineurine), infections HPV . Délai moyen : 7-8 ans post-transplantation . Facteurs de risque spécifiques : âge lors de la greffe, type et durée d'immunosuppression, type d'organe greffé, type de peau, exposition solaire préalable, ATCD de carcinomes cutanés . Ttt immunosuppresseur à adapter (après concertation avec les équipes de greffe) après un premier cancer cutané ; ex : remplacer l'anticalcineurine par un inhibiteur de mTor) . Spécificités : peut siéger sur les parties couvertes ; aspect souvent trompeur (kératosique) ; lésions souvent multiples (± associées à des verrues et des lésions précancéreuses / kératose actinique) - **Maladie de Kaposi** : . Lésions cutanées ou viscérales . Prolifération de cellules fusiformes ou de vaisseaux dermiques, associée à une infection HHV8 → risque plus important dans le bassin méditerranéen, en Afrique . Délai moyen : 1-2 ans post-transplantation . Clinique : nodules angiomateux ou plaques infiltrées, bleutées, parfois kératosiques, parfois associées à un lymphœdème . Pronostic vital pouvant être engagé par les lésions viscérales - **Autres tumeurs :** . Mélanome **(RR x 1,3-4,5)** . Carcinome de Merkel . Certains lymphomes **Infectieuses :** - **Verrues (HPV) :** . Végétations vénériennes (muqueuses) ; verrues (peau) avec composante kératosique marquée . Délai moyen : 5 ans post-transplantation . Souvent lésions nombreuses . Résistance aux traitements habituels - **Herpès :** . Varicelle, zona → aciclovir IV . Lésions plus sévères et plus étendues que chez le sujet immunocompétent . Prophylaxie à discuter - **Infections opportunistes** : . Nocardia, cryptocoque, aspergillus, mycobactérie atypiques etc. . Aspect peu spécifique : nodules, érysipèle, ulcérations etc. . Diagnostic histologique : ED, culture microbiologique, mycologique, parasitologique
	Autres	- Toxicités des immunosuppresseurs (anticalcineurines ++ : HTA, diabète, insuffisance rénale) - Cancers (dont 90% sont cutanés) - Pathologies cardiovasculaires - Insuffisance rénale (HTA, néphrotoxicité de la ciclosporine) - Rechute de la maladie initiale
	Technique opératoire	En France, la technique habituelle de transplantation rénale consiste à placer le greffon en **fosse iliaque,** avec des anastomoses artérielle et veineuse terminolatérales sur les **vaisseaux iliaques externes**, et une implantation urétérale dans la vessie (anastomose urétérovésicale avec montage antireflux, volontiers protégée par sonde endo-urétrale type **double J**)

Mécanismes d'action	Classe thérapeutique	**Molécules**
Déplétion des lymphocytes T circulants	Ac anti-lymphocytaires	Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires

Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire (signal 1 et signal 2)	Inhibiteurs du signal 1 d'engagement du récepteur T	Inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
	Inhibiteurs du signal 2 (inhibition de la costimulation)	Belatacept
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire (signal 3)	par inhibition de l'action de l'IL-2 sur son récepteur	Anticorps dirigés contre la chaine CD25 du récepteur de l'IL-2 (basiliximab)
	par inhibition de la prolifération cellulaire	Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, éverolimus)
	Par inhibition des bases puriques	Azathioprine Acide mycophénolique
Anti-inflammatoire et immunosuppresseur	Corticostéroïdes	Corticostéroïdes